Гипертрофический базальный пахименингит, имитирующий синдром Толоса—Ханта

В.В. ПОНОМАРЕВ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Hypertrophic basal pachymeningitis presenting as Tolosa—Hunt syndrome

V.V. PONOMAREV

Belarus Medical Academy of Postgraduated Education, Minsk, Belarus

Представлены результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования 6 пациентов с гипертрофическим базальным пахименингитом (ГБП). Клинические проявления в изученных случаях были сходны с синдромом Толоса—Ханта, но отмечены также и различия между этими заболеваниями. Однако наблюдение ГБП описано более подробно. На основании данных литературы и собственных наблюдений рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, особенностей диагностики и лечения ГБП.

Ключевые слова: *гипертрофический базальный пахименингит, синдром Толосы—Ханта, диагностика, лечение.*

We examined 6 patients with hypertrophic basal pachymeningitis using clinical, laboratory and instrumental methods. The clinical presentations were similar to Tolosa—Hunt syndrome although the differences were noted. One case is described in-depth. Based on literature and own observations, we considered the etiology, pathogenesis, diagnostic features and treatment of hypertrophic basal pachymeningitis.

Key words: *hypertrophic basal pachymeningitis, Tolosa—Hunt syndrome, diagnosis, treatment.*

Синдром Толоса—Ханта (СТХ) — болезненная офтальмоплегия, синдром верхней глазничной щели — редкий неврологический синдром, впервые описанный испанским неврологом E. Tolosa в 1954 г. и английским врачом W. Hunt в 1961 г. Его частота составляет 1—2 случая на 1 млн населения. СТХ проявляется симптомами повреждения анатомических структур, проходящих через верхнюю глазничную щель (ВГЩ). Это 1-я ветвь тройничного нерва, глазодвигательный, отводящий и блоковый черепные нервы — III, IV, VI, глазная артерия и верхнеглазничная вена. Нередко отмечаются также нарушения со стороны прилежащего к ВГЩ кавернозного синуса. Клиническая картина СТХ характеризуется болями в области орбиты, диплопией, косоглазием, экзофтальмом и хемозом, которые встречаются в различных сочетаниях и нередко носят рецидивирующий характер [1—3].

Ранее диагностические критерии этой патологии не были четко определены, однако в настоящее время Международным обществом по изучению головной боли на основании результатов мультицентрового исследования такие критерии разработаны. Согласно этим критериям, данный диагноз считается обоснованным только в случаях выявления гранулемы (гранулем) в наружной стенке кавернозного синуса или в проекции ВГЩ при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, либо при проведении биопсии [4]. При установлении диагноза СТХ следует учитывать, что сходные клинические проявления наблюдаются и при некоторых других неврологических и соматических заболеваниях, приводящих к развитию синдрома ВГЩ. К их числу относят первичные и вторичные (метастатические) опухоли аневризмы инфра- или супраклиноидного отделов внутренней сонной артерии, каротидно-кавернозные соустья, орбитальные миозиты, тромбоз кавернозного синуса, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, офтальмическую мигрень и др. [1, 3, 5, 6]. Реже СТХ имитируют гипертрофические базальные пахименингиты (ГБП).

В МКБ-10 ГБП отнесены к рубрике G00. Истинная частота этого заболевания неизвестна. Страдают как мужчины, так и женщины, и среди них преобладают лица молодого и среднего возраста. Морфологически ГБП характеризуется воспалением оболочек головного мозга, что приводит к диффузному или локальному утолщению преимущественно твердой мозговой оболочки на основании мозга, в области серпа или мозжечкового намета [7, 8]. У части пациентов этиологическими факторами развития ГБП является вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, однако в большинстве случаев заболевание имеет идиопатический (аутоиммунный) характер, иногда сочетаясь с ревматоидным артритом, узелковым полиартериитом, лимфомой и др. [6—8]. Клинические проявления ГБП, помимо признаков поражения структур ВГЩ, могут включать прогрессирующую головную боль, атаксию, снижение зрения, простые или сложные парциальные эпилептические приступы. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при аутоиммунном варианте ГБП характерны появление плейоцитоза, повышение содержания белка и отсутствие микробного роста [5]. Диагноз ГБП подтверждают утолщение твердой мозговой оболочки или обнаружение мягкотканного образования в области кавернозного синуса при нейровизуализации (КТ, МРТ) головного мозга, а также результаты биопсии. Типичными гистоло-

© В.В. Пономарев, 2014

e-mail: ponomarev@open.by

гическими признаками ГБП являются фиброз, воспалительная инфильтрация мозговых оболочек лимфоцитами Т-хелперами (CD4+) и плазматическими клетками и гиалинизация коллагена [8, 9]. Важность своевременной диагностики ГБП определяется высокой эффективностью раннего применения глюкокортикоидов и антибактериальной терапии. При рецидивирующем характере процесса и (или) присоединении грибковой инфекции прогноз ГБП хуже, у части таких пациентов заболевание заканчивается летально [1].

Крайняя редкость касающихся ГБП публикаций в отечественной и мировой литературе, в том числе описания случаев ГБП, которые могут проявляться сходными с СТХ неврологическими симптомами, побудили нас поделиться собственным опытом диагностики и лечения 6 пациентов с этим заболеванием.

Материал и методы

С 1990 по 2013 г. в неврологических отделениях 5-й клинической больницы Минска наблюдали 170 пациентов с клиническими проявлениями СТХ. В 6 (3,6%) случаях причиной их формирования явился ГБП.

Все 6 пациентов были тщательно обследованы соматически и неврологически. Оценивали также состояние глазного дна и проводили офтальмометрию по Гертелю (для определения выраженности экзофтальма в мм). Кроме того, выполняли общеклинические, биохимические, иммунологические и вирусологические (иммуноферментный анализ — ИФА) исследования крови и ЦСЖ. Последние были ориентированы на вирусы простого герпеса I и II типа, Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, ВИЧ, сифилиса, боррелиоза; проводили также посевы ЦСЖ на питательные среды. Проводили КТ (на аппарате Somatom, Германия) и МРТ головного мозга по стандартным методикам, а также магнито-резонансную ангиографию (МРА, аппарат Vista Polaris, «Picker», США, 1 Тл). В 1 случае была выполнена дигитальная субтракционная ангиография (ангиографический комплекс Neurostar S, Германия). В 2 случаях была сделана биопсия твердой мозговой оболочки.

Результаты и обсуждение

Диагноз ГБП был установлен в 6 случаях, у 4 мужчин и 2 женщин, возраст которых был от 22 до 54 лет (средний — 39,5 года). В **таблице** приведены общие сведения о каждом из этих пациентов.

У 5 пациентов заболевание носило острый характер (продолжительность симптомов до 1 мес), в 1 наблюдении имело место хроническое течение. У 3 пациентов симптомам поражения нервной системы предшествовала респираторная инфекция с повышением температуры тела в течение нескольких дней, по 1 случаю — обострение хронического синусита и стресс. У 1 больного провоцирующий фактор не был выявлен, патологический процесс развился без явных видимых причин.

Неврологический статус пациентов с ГБП различался, ведущим проявлением во всех случаях была боль в области глазного яблока, орбиты или лба с одинаковой частой слева и справа; боль варьировала по интенсивности от умеренной до резко выраженной. Одновременно с этими симптомами или через несколько дней у всех пациентов появлялись с этой же стороны глазодвигательные нарушения (диплопия, птоз, страбизм, анизокория, ограни-

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ГБП

№ наблюдения	Пол (м/ж), возраст, годы	Длительность болезни, провоцирующий фактор	Поражение черепных нервов и основные клинические проявления	Результаты исследования ЦСЖ	Результаты биопсии твердой мозговой оболочки
1	М, 22	3 дня, переохлаждение	I ветвь тройничного нерва, отводящий нерв, экзофтальм справа	Белок 0,22 г/л; цитоз $258 \cdot 10^6$ клеток/л (100% лимфоциты)	—
2	М, 52	3 нед, ОРВИ	I ветвь тройничного нерва, глазодвигательный, отводящий, блоковый нервы слева	Белок 0,44 г/л; цитоз $42 \cdot 10^6$ клеток/л (100% лимфоциты)	Инфильтрация лимфоцитами
3	М, 29	2 дня, переохлаждение	То же	Белок 0,48 г/л; цитоз $564 \cdot 10^6$ клеток/л (36% лимфоциты, 40% нейтрофилы)	—
4	М, 38	1 мес, провоцирующий фактор неизвестен	I ветвь тройничного нерва, отводящий нерв справа	Белок 0,81 г/л; цитоз $330 \cdot 10^6$ клеток/л (100% лимфоциты)	—
5	Ж, 42	10 дней, стресс	I ветвь тройничного нерва, отводящий и блоковый нервы слева	Белок 1,17 г/л; цитоз $189 \cdot 10^6$ клеток/л (100% лимфоциты)	—
6	Ж, 54	3 года, синусит	I ветвь тройничного нерва, отводящий, глазодвигательный, блоковый нервы, экзофтальм справа	Белок 0,84 г/л; цитоз $450 \cdot 10^6$ клеток/л (24% лимфоциты, 72% нейтрофилы)	Мицелии плесневого гриба

Примечание. В наблюдениях 1, 3—5 биопсия не проводилась.

чение движения глазных яблок по горизонтали и/или по вертикали) в различных сочетаниях вследствие комбинации поражения III, IV и VI пар черепных нервов. В 3 случаях (наблюдения 2, 3 и 6) имела место тотальная наружная офтальмоплегия вследствие поражения всех черепных нервов, проходящих через ВГЩ. У остальных пациентов наблюдалось их парциальное поражение.

Особенностями неврологического статуса у пациентов с ГБП были преобладание болей в области лица, незначительный экзофтальм, отсутствие хемоза, нерезкая выраженность менингеальных симптомов (ригидность мышц затылка, симптом Кернига).

Что касается результатов лабораторных исследований, то только в 3 случаях в общеклиническом анализе крови было отмечено умеренное повышение СОЭ до 25—37 мм/ч, остальные показатели были в пределах нормы. Биохимические показатели также не были изменены. У 5 пациентов в ЦСЖ был выявлен плейоцитоз от 189 до $564 \cdot 10^6$ клеток/л преимущественно за счет лимфоцитов (в 2 случаях — сочетание лимфоцитов и нейтрофилов), а также повышение белка от 0,44 до 1,17 г/л **(см. таблицу)**. Посев ЦСЖ ни в одном из случаев роста не дал, в ЦСЖ не удалось также выявить специфических изменений, характерных для туберкулеза, сифилиса, боррелиоза или ВИЧ. Результаты биопсии твердой мозговой оболочки, выполненной в 2 случаях, выявили лимфоцитарную инфильтрацию и утолщение твердой мозговой оболочки (наблюдение 2) и мицелии плесневого гриба рода мукор (наблюдение 6). По результатам нейровизуализации только у 1 пациента (наблюдение 4) было выявлено незначительное расширение желудочковой системы; в 1 случае (наблюдение 2) было обнаружено очаговое образование размером 2,5×1,5 см в проекции большого крыла основной кости; в 1 (наблюдение 6) — массивные изменения в придаточных пазухах и орбите (это наблюдение более подробно описано ниже).

После установления диагноза всем пациентам было проведено комплексное лечение, включавшее повторные курсы антибактериальной терапии и преднизолона (1 мг/кг массы тела). У 5 пациентов был достигнут положительный результат в виде регресса всех неврологических симптомов. В 1 случае (наблюдение 6) заболевание продолжало прогрессировать и закончилось летальным исходом. Для иллюстрации особенностей клинической картины и результатов исследований приводим подробный анализ этого наблюдения.

Больная *С.*, 54 года, инвалид I группы, поступила в неврологическое отделение 5-й клинической больницы Минска[1] в 2009 г.

При поступлении больная жаловалась на интенсивную боль в правой половине лица и глазном яблоке, ощущение жжения в этой области, диффузную головную боль, опущение правого века и двоение при взгляде во все стороны (при пассивном открывании века), снижение аппетита.

Из истории жизни: больная имеет среднее образование, была рабочей на хлебозаводе. Наследственность не отягощена. Страдает артериальной гипертензией (постоянно принимает антигипертензивные препараты) и сахарным диабетом. В 2006 г. лечилась по поводу инфаркта мозга в вертебрально-базилярном бассейне с полным восстановлением.

Из истории болезни: пациентка около 20 лет страдала хроническим синуситом; 10 лет назад перенесла гнойный менингит, лечилась в инфекционной больнице (медицинская документация не сохранилась) и была выписана с улучшением. В течение последнего года было очередное обострение синусита. Синуситы периодически сопровождались ощущениями онемения и жжения в правой половине лица, по поводу чего неоднократно стационарно лечилась в оториноларингологических отделениях, но с незначительным эффектом. Постепенно присоединились интенсивные боли в глазном яблоке (потребовавшие применения трамадола и промедола), диплопия и птоз. После проведения КТ головного мозга у больной была заподозрена опухоль гайморовой полости с распространением в орбиту и крылонебную ямку. В связи с этим она была переведена в НИИ онкологии и радиологии, где после повторной нейровизуализации и биопсии диагноз опухоли был исключен. При гистологии выявлены мицелии плесневого гриба рода мукор. Повторно лечилась в оториноларингологическом отделении с незначительным эффектом. В связи со стойким выраженным болевым синдромом в области лица для решения вопроса о проведении чрескожной селективной ризотомии больная была направлена в клинику Белорусской медицинской академии последипломного образования.

На момент поступления состояние больной средней тяжести. Питание повышено, кожные покровы бледные. АД 140/90 мм рт.ст., пульс ритмичный 80 уд/мин. При аускультации тоны сердца приглушены, акцент II тона на аорте. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: в сознании, частично дезориентирована в месте и времени, периодически неадекватна. Речь не нарушена, простые команды выполняет. Черепные нервы: полный птоз правого века, легкий экзофтальм правого глазного яблока до 19 мм, расходящееся косоглазие за счет правого глазного яблока, движения его отсутствуют во все стороны, зрачки одинакового размера. Гиперестезия с гиперпатией в области лба справа, болезненна точка выхода 1-й ветви тройничного нерва. Сглажена левая носогубная складка, язык по средней линии, глоточные рефлексы живые. Сила в конечностях достаточная, мышечный тонус не изменен. Коленные и ахилловы рефлексы снижены, патологических стопных знаков нет. Менингеальные симптомы слабоположительные.

Результаты лабораторного обследования: в общем анализе крови СОЭ 26—37 мм/ч, клеточный состав без особенностей. Биохимический анализ крови: холестерин 6,0 ммоль/л, глюкоза 5,9—7,9 ммоль/л, остальные показатели в норме. Иммунограмма: иммуноглобулин (Ig) G — 13,0 г/л, IgA — 6,5 г/л, IgM — 1,9 г/л. ЦСЖ: белок 0,84 г/л, плейоцитоз $450 \cdot 10^6$ клеток/л (24% лимфоциты, 72% нейтрофилы), посев на микробную флору дал отрицательный результат. *Консультация окулиста:* остроту зрения оценить невозможно, на глазном дне диски зрительных нервов бледные, края четкие, вены умеренно расширены, артерии сужены.

КТ головного мозга: определяются участки деструкции основной кости в области ВГЩ и мягкотканный компонент в ретробульбарном пространстве правой глазницы.

Основной диагноз: риноцеребральный мукормикоз в форме хронического гипертрофического базального ме-

[1]Эта больница является клинической базой кафедры неврологии и нейрохирургии Белорусской медицинской академии постдипломного образования.

нингоэнцефалита с тотальным синдромом ВГЩ справа. Сопутствующие диагнозы: сахарный диабет 2-го типа, состояние клинико-метаболической компенсации. Диабетическая полинейропатия. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Нарушение жирового обмена 2-й степени. Хронический пансинусит.

Проводилась комплексная антибактериальная, противогрибковая (флуконазол, бифидумбактерин, амфотерицин В) и симптоматическая терапия, но она оказалась неэффективной. Состояние пациентки ухудшалось, в связи с чем для продолжения специфического лечения она была переведена в инфекционную больницу, где была достигнута кратковременная стабилизация состояния. После выписки состояние пациентки вновь начало ухудшаться, и болезнь закончилась летальным исходом.

Таким образом, у пациентки 54 лет без очевидных признаков первичного либо вторичного иммунодефицита имел место хронический рецидивирующий синусит, который привел к осложнению в виде базального гипертрофического менингоэнцефалита. Воспалительный процесс на основании мозга носил преимущественно локальный характер. Преобладая в области ВГЩ справа, воспаление клинически проявилось симптомами поражения 1-й ветви тройничного, а также глазодвигательного, отводящего и блокового нервов. Глазничные артерия и вена поражены не были. Кроме того, в патологический процесс были вовлечены мозговые оболочки, что клинически проявилось менингеальным синдромом с соответствующим повышением в ЦСЖ количества клеток и белка. Хроническое воспаление мозговых оболочек приобрело в данном случае гипертрофическое (псевдотуморозное) течение, что проявилось инфильтрацией всех черепных нервов, проходящих через ВГЩ, и деструкцией кости. Основным этиологическим фактором в представленном наблюдении оказалась грибковая (мукоромикозная) инфекция, которая из околоносовых пазух распространилась на оболочки головного мозга и вызвала локальный остеомиелит основной кости. Несмотря на то что у больной отсутствовали признаки первичного иммунодефицита, грибковая инфекция оказалась слабочувствительной к специфической терапии, что привело в конечном итоге к летальному исходу.

Сопоставляя неврологическую симптоматику у пациентов с ГБП и СТХ, можно констатировать значительное сходство их клинической картины. Ведущим проявлением является односторонний нейропатический болевой синдром в зоне иннервации 1-й ветви тройничного нерва. Эту особенность можно объяснить инфильтративным характером локального аутоиммунного воспалительного процесса в области ВГЩ, так как при других схожих по клинике патологических состояниях (опухоль, аневризма, каротидно-кавернозные соустья) боль в лице обычно не столь выражена [3]. Другой общей клинической особенностью ГБП и СТХ следует считать сочетание болевого синдрома с поражением глазодвигательных нервов в различных комбинациях. Но имеются и некоторые различия между рассматриваемыми патологическими состояниями: при ГБП чаще наблюдают картину тотального поражения нервов, проходящих через ВГЩ, в то время как при СТХ это имеет место только в $^1/_4$ случаев; при ГБП не наблюдаются выраженный экзофтальм и хемоз (отек и покраснение коньюнктивы глаза); ГБП отличается от СТХ наличием менингеального синдрома с плейоцитозом и повышением белка в ЦСЖ; при биопсии в случаях ГБП выявляются воспалительная инфильтрация и утолщение твердой мозговой оболочки, а при СТХ — образование гранулем [4, 7]. Оба патологических состояния хорошо поддаются терапии глюкокортикостероидами.

Следует иметь в виду, что у части пациентов с ГБП воспалительный процесс может носить не только аутоиммунный характер. В литературе описаны [9, 10] случаи развития этой патологии за счет грибковой инфекции (в частности, криптококка) в околоносовых пазухах, что может приводить к сепсису, менингиту, остеомиелиту костей основания черепа и орбиты. Кроме того, как и в приведенном клиническом наблюдении, некоторыми авторами отмечалась коморбидность болезненной офтальмоплегии и сахарного диабета, при этом такая офтальмоплегия может быть обусловлена грибковой инфекцией (мукороз) в околоносовых пазухах, глазнице или пещеристом синусе [1].

Приведенные в статье данные свидетельствуют о том, что ГБП является полиэтиологичным заболеванием, которое характеризуется поражением черепных нервов, проходящих через ВГЩ, а также локальным воспалением мозговых оболочек. Заболевание потенциально курабельно, за исключением случаев болезни, при которых возбудителем является грибковая инфекция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы. Том 1. Ред. Н.Н. Яхно. М: Медицина 2005; 549—550.
2. *Иванова-Смоленская И.А., Закутняя В.Н., Захарова М.Н., Краснов М.Ю.* Случай синдрома Толосы—Ханта. Нервные болезни 2013; 1: 20—22.
3. *Пономарев В.В.* Синдром Толос—Ханта: неврологический хамелеон. Международный неврол журн 2007; 6: 78—83.
4. *Colnaghi S., Versino M., Marchioni E. et al.* A prospective multicentre study to evaluate the consistency of the IHS diagnostic criteria, the usefulness of brain MRI for the diagnosis, follow-up and treatment management, and the outcome after high dosage 6-methylprednisolone therapy in subjects with Tolosa—Hunt syndrome. J Headache Pain 2010; 11: 285—290.
5. *Kupersmith M., Martin V., Heller G. et al.* Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology 2004; 62: 5: 686—694.
6. *Sumida M., Taguchi H., Eguchi K., Kuroki K.* A case of idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis, presenting Tolosa—Hunt syndrome. No To Shinkei 2000; 52; 6: 523—527.
7. *Keshavarai A., Gamage R., Jayaweera G., Gooneratne I.* Idiopathic hypertrophic pachymeningitis presenting with a superficial soft tissue mass. J Neurosci Rural Pract 2012; 2: 193—195.
8. *Rossi S., Giannini F., Bartalini S.* Uncommon findings in Idiopathic hypertrophic cranial pachymenigitis. J Neurol 2004; 251: 5: 548—555.
9. *Holodny A., Kirsch C., Hameed M., Sclar G.* Tumefactive Fibroinflammatory Lesion of the Nesk with Progressive Invasion of Meninges, Skull Base, Orbit and Brain. Am J Neuroradiol 2001; 22: 876—879.
10. *Prendiville S., Bielamowicz S., Hawrych A., Deeb Z.* Isolated cryptococcal sphenoid sinusitis with septicemia, meningitis, and subsequent skull base osteomyelitis in an immunocompetent patient. Otolaryng Head and Nesk Surgery 2000; 123: 3: 277—279.